



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 100 09 423 A 1**

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 7/48

⑯ Aktenzeichen: 100 09 423.6
⑯ Anmeldetag: 28. 2. 2000
⑯ Offenlegungstag: 6. 9. 2001

⑯ Anmelder:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑯ Erfinder:
Issberner, Ulrich, Dr., 41569 Rommerskirchen, DE;
Claas, Marcus, 40723 Hilden, DE; Maienschein,
Vera, Dr., 63486 Bruchköbel, DE; Nieveler, Silke,
41236 Mönchengladbach, DE; Förster, Thomas, Dr.,
40699 Erkrath, DE; Köhl, Werner, Dr., 67685
Erzenhausen, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
WO 99 47 119 A1
WO 97 36 570 A1
JP 00 -110 60 460

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen
⑯ Die Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, einem Phosphodiesterase-Inhibitor und einem Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung. Die Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Behandlung der Cellulite.

DE 100 09 423 A 1

DE 100 09 423 A 1

DE 100 09 423 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, einem Phosphodiesterase-Inhibitor und einem Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung. Die Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Behandlung der Cellulite.

Die Cellulite (Synonyme: Panniculosis, Lipodystrophie, Status protrusis cutis, Orangenhaut) stellt eine lokale Ansammlung von Fett und Wasser in Körpergewebe dar. Sie stellt ein vorwiegend ästhetisches Problem dar, das mit Grübchenbildung und Vertiefungen der Haut und Knötenbildung des subkutanen Fettgewebes insbesondere an Oberschenkeln und Gesäß einhergeht. In fortgeschrittenen Stadien der Cellulite können auch Schmerzen im Bereich der Knöten 10 auftreten. Klar abzugrenzen von der Cellulite ist die Cellulitis (Panniculitis), die eine Entzündung des subkutanen Fettgewebes und damit eine in manchen Fällen schwere und lebensbedrohliche Erkrankung darstellt.

Die Ursachen der Cellulite sind nicht genau bekannt. Es werden verschiedene Hypothesen diskutiert, insbesondere eine

- 15 (a) lokale Minderdurchblutung im subkutanen Fettgewebe durch erweiterte Blutgefäße mit der Folge eines verlangsamen Blutflusses, was wiederum zum Aufbau von Fettzellen und damit einer Fettzellenhypertrophie führt, sowie eine
- 16 (b) Veränderung der Bindegewebssstruktur, wobei die Morphologie durch eine Einlagerung von Fett verändert wird.

20 Die Cellulite wird in der Regel als kosmetisches Problem betrachtet. Es gibt jedoch auch Stimmen in der Fachliteratur, welche die Cellulite als einen krankhaften Zustand betrachten, der einer Therapie bedarf. Diese Betrachtungsweise gründet sich einerseits auf Schmerzzustände, welche besonders im Bereich der Lymphgefäße stark verfestigten subkutanen Gewebes ihren Ursprung haben. Andererseits kann sich die mit der Cellulite verbundene psychische Belastung in behandlungsbedürftigen psychosomatischen Störungen manifestieren.

25 Die herkömmlichen Behandlungsmethoden der Cellulite versuchen, die Durchblutung zu fördern und die Bindegewebsstruktur positiv zu beeinflussen, beispielsweise durch

- Massage
- Lymphdrainage
- 30 - Diät und/oder Sport, wobei allerdings sogar eine Verschlechterung des Zustandes eintreten kann
- Magnetsfelder
- Liposuction (Fettabsaugung)
- Enzymtherapie, beispielsweise mit Hyaluronidase
- 35 - Einnahme von Medikamenten zur Förderung der Lipolyse oder
- eine topische Behandlung mit Mitteln, welche beispielsweise Steroide und/oder Koffein enthalten.

40 Von den Verfahrensweisen einer Stimulation der Lipolyse ist diejenige am bekanntesten und am stärksten verbreitet, die darin besteht, das Enzym Phosphodiesterase zu inhibieren, um den Abbau des cyclischen AMP zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen. Die Phosphodiesterase zerstört das cyclische AMP dadurch, daß sie es in 5'-AMP überführt, welches nicht mehr in der Lage ist, die Lipolyse zu aktivieren. Es ist also wichtig, die Wirkung der Phosphodiesterase in der Weise zu inhibieren, daß im Bereich der Adipocyten eine hohe Konzentration an cyclischem AMP erreicht wird mit dem Ziel, die Lipolyse zu stimulieren. Unter den verschiedenen Phosphodiesterase-Inhibitoren, die beispielsweise als Abmagerungsmittel empfohlen wurden, sind die Xanthin-Basen, insbesondere Coffein, zu nennen.

45 In der Praxis werden Stoffe mit Lipolyse-Wirkung, insbesondere Phosphodiesterase-Inhibitoren und bestimmte Pflanzenextrakte, beispielsweise solche aus Efeu, Arnika, Rosmarin oder Johanniskraut, häufig von wenigstens einer Substanz mit blutdruckanregender oder vasodilatatorischer Wirkung begleitet.

50 Zu diesen Substanzen zählen insbesondere Nicotinsäure sowie deren Salze und Ester sowie Paprika-Extrakte. Diese Stoffe haben teilweise eine hautreizende Wirkung und bewirken teilweise eine leichte Erwärmung der Haut. Nach der Lehre des Stands der Technik wird damit erreicht, daß das in den cellulitischen Geweben eingeschlossene Wasser besser abfließen kann und der Abtransport der bei der Lipolyse gebildeten Fettsäuren begünstigt wird. Außerdem begünstigt eine gegebenenfalls hervorgerufene Erwärmung die Diffusion der Wirkstoffe.

Aus der JP 0229350 sind Capsaicin und Vanillyl-nonylamid als Bestandteile hautkosmetischer Zubereitungen bekannt, welche ein Wärmegefühl auf der Haut bewirken. Die Schrift gibt jedoch keine Hinweise darauf, daß sich diese Zubereitungen zur Behandlung der Cellulite eignen könnten.

55 Weiterhin wurden unter anderem Pflanzenextrakte, Wachstumsfaktoren, Inositolphosphat, Alpha-Hydroxycarbonsäuren und Vitamin C zur Behandlung der Cellulite empfohlen.

Die FR 2740681 beschreibt kosmetische Zusammensetzungen zur Behandlung der Cellulite, welche Coffein und einen Extrakt aus der Rinde oder den Blättern von Pflanzen der Gattung Viburnum enthalten. Als ein Bestandteil dieses Extrakts ist Amentoflavon beschrieben, ein aus zwei Apigenin-Einheiten bestehendes Biflavonoid. Amentoflavon stellt nach der Lehre dieser Schrift einen charakteristischen Inhaltsstoff von Viburnum dar und dient zur Standardisierung der Dosierung des Viburnum-Extrakts in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen. Die Schrift gibt dem Fachmann keinen Hinweis darauf, daß das Amentoflavon für die Anti-Cellulite-Wirkung der Zusammensetzungen ursächlich oder mitverantwortlich sein könnte.

60 Die FR 2609395 beschreibt Xanthin-haltige pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen mit einem lokalen schlankmachenden Effekt, der auf ihre intrazelluläre Phosphodiesterase-inhibierende Wirkung zurückgeführt wird. Die Zusammensetzungen können als zusätzliche Bestandteile Glykoside wie beispielsweise Bioflavonoide enthalten. Welche Stoffe oder Stoffgruppen unter dem in der Fachwelt bekanntmaßen widersprüchlich ausgelegten Begriff Bioflavonoide zu verstehen sind, wird nicht offenbart. Der Fachmann wird dadurch nicht in die Lage versetzt, eine der Lehre

DE 100 09 423 A 1

der Schrift entsprechende Zusammensetzung mit einem Gehalt an einem Bioflavonoid zuzubereiten, welche einen lokal schlankmachenden Effekt ausübt. Die Schrift gibt auch keinerlei Hinweise darauf, daß die Bioflavonoide zu den schlankmachenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beitragen könnten.

Aus der JP-0237172 sind aus Pflanzenmaterial gewonnene Stoffe bekannt, die neben anderen Stoffen Capsaicin, Flavonoide und/oder Isoflavone enthalten können. Die dort beschriebenen Stoffe dienen zur Regulation des Pflanzenwachstums in der Landwirtschaft, sonstige Anwendungen sind nicht erwähnt.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe und Verfahren zur Behandlung der Cellulite sind nicht befriedigend, insbesondere was das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Behandlungseffektes angeht. Weiter fehlt es bisher an Mitteln, einen verbesserten Behandlungseffekt auf die Cellulite-Symptome, der insbesondere durch den Abbau von Fettzellen und den Umbau von Bindegewebe zustandekommt und physiologisch bedingt relativ langsam vorstehen geht, der gestalt mit einem davon unabhängigen, physiologischen und/oder psychologischen Effekt zu kombinieren, daß beim Anwender bereits unmittelbar während oder nach der Anwendung des Mittels der subjektive Eindruck eines Wirkungseintritts entsteht. In der Praxis hat sich nämlich gezeigt, daß die Benutzer eines Anti-Cellulite-Mittels die Anwendung des Mittels sehr bald wieder einstellen und von dem verwendeten Produkt enttäuscht sind, wenn sie nicht zumindest den subjektiven Eindruck haben, daß das Mittel eine Wirkung ausübt. Dann kann der gewünschte Effekt des Mittels insbesondere dann nicht erreicht werden, wenn eine objektive Verbesserung der Cellulite-Symptomatik durch die in dem Mittel enthaltenen Wirkstoffe nur langsam erfolgt.

Aufgabe der Erfindung war es, den Mängeln des Stand der Technik abzuhelfen und ein verbessertes Mittel zur Behandlung der Cellulite bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung war es, ein Mittel bereitzustellen, welches eine verbesserte Wirkung gegen Cellulite mit einem sofort bei der Anwendung des Mittels wahrnehmbaren Effekt verbindet, welcher dem Anwender den Eindruck eines Wirkungseintritts vermittelt.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen, welche in einem physiologisch verträglichen Träger mindestens einen Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, mindestens einen Phosphodiesterase-Inhibitor und mindestens einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung enthalten.

Die C-Nervenfasern, auch polymodale C-Nervenfasern genannt, spielen im menschlichen Organismus eine wichtige Rolle für die sensorischen Funktionen des Körpers, insbesondere der Haut. Sie sind vor allem an der Wahrnehmung beispielsweise von Wärme, Kälte und Juckreiz, sowie dem Schmerzempfinden (z. B. Hitze Schmerz, Kälteschmerz, Stechschmerz, Brennschmerz) beteiligt. Eine Sonderstellung nehmen die polymodalen C-Nervenfasern als Unterguppe der C-Nervenfasern ein, da sie auf mehrere unterschiedliche Reize reagieren können und darüber hinaus durch die Freisetzung von Mediatoren ihrerseits in das Reizgeschehen eingreifen können. An der Oberfläche der C-Nervenfasern befinden sich unterschiedliche Rezeptoren wie beispielsweise Capsaicin-, Bradykinin- und 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren, sowie Ionenkanäle wie beispielsweise Calcium- und Natrium-Kanäle, über welche die C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert werden können. Über diese Stimulation und/oder Depolarisation wird ein sensorischer Reiz ausgelöst, der sich beispielsweise als Brennen, Prickeln, Wärme-, Kälte- oder Schmerzempfinden bemerkbar macht. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, durch die Stimulation und/oder Depolarisation der C-Nervenfasern der Haut, insbesondere durch eine Stimulation der Capsaicin-Rezeptoren dieser Nervenfasern, ein Prickeln, leichtes Brennen oder ein Wärme- oder Kältegefühl auszulösen.

Unter C-Nervenfasern beeinflussenden Stoffen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise zu verstehen:

- Capsaicin
- Extrakte von rotem Pfeffer oder Cayennepfeffer
- Vanillyl-nonylamin (Nonivamide)
- Säureamide des 4-Hydroxy-3-methoxy-benzylamins mit Carbonsäuren R-COOH, wobei die Carbonsäuren ausgewählt sind aus der Gruppe gebildet von geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonsäuren mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen
- Extrakte von Ingwer
- die über die vorstehend aufgeführten Stoffe hinaus in der JP 11060460 beschriebenen, ein Wärmegefühl bewirkenden Stoffe

sowie Glykoside der vorstehend genannten Stoffe, soweit diese zur Bildung von Glykosiden befähigt sind. In diesen Glykosiden sind die vorstehend genannten Stoffe, soweit sie eine oder mehrere Hydroxygruppen enthalten, über mindestens eine Hydroxygruppe mit einem Zucker glykosidisch verknüpft. Als Zucker kommen insbesondere D-Glucose, D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose, L-Arabinose und D-Maltose in Betracht. Weitere geeignete Stoffe sind beschrieben in P. D. Wall und R. Melzack (Eds.), Textbook of Pain, Churchill Livingstone Verlag, Edinburgh 1994, S. 13 bis 37 und 58 bis 72.

Als C-Nervenfasern beeinflussende Stoffe bevorzugt sind Capsaicin, N-Vanillylnonanamid, deren Glykoside sowie Genische daraus.

Neben der Auslösung eines sensorisch wahrnehmbaren Reizes, welcher dem Anwender der erfindungsgemäßen Zubereitung die Empfindung eines Wirkungseintritts vermittelt, haben die die C-Nervenfasern beeinflussenden Stoffe teilweise noch weitere erwünschte Wirkungen. So fördern sie die Durchblutung des behandelten Gewebes und begünstigen damit die Penetration der Inhaltsstoffe der Zubereitung in die Haut. Weiter kann dadurch der Abtransport der Abbauprodukte gefördert werden, welche im Verlauf der Lipolyse entstehen, die durch die Anwendung der Zubereitung bewirkt wird. Darüber hinaus kann der in schweren Fällen auftretende Cellulite-Schmerz gedämpft werden. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn Nonivamid als die C-Nervenfasern beeinflussende Substanz verwendet wird.

Als Phosphodiesterase-Inhibitoren kommen in den erfindungsgemäßen Zubereitungen beispielsweise Inhibitoren in Betracht, wie sie beschrieben sind in R. M. Di Salvo, Controlling the Appearance of Cellulite, Cosmetics and Toiletries Magazine 110, S. 50-59 (1995) oder in L. Stryer, Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg 1991.

S. 482.

Erfindungsgemäß bevorzugte Phosphodiesterase-Inhibitoren sind Xanthin oder Methylxanthine, wobei unter einem Methylxanthin ein Stoff zu verstehen ist, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome des Xanthins durch Methylgruppen ersetzt sind. Als Methylxanthin bevorzugt sind Theophyllin, Theobromin und Cofein, besonders bevorzugt ist Cofein.

Als weitere Komponente enthalten die erfundungsgemäßen Zubereitungen einen oder mehrere Stoffe mit einer antiöstrogenen Wirkung. Unter antiöstrogen wirksamen Stoffen sind solche Stoffe zu verstehen, welche im Organismus als Antagonisten östrogener Stoffe wirken. Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, daß ein antiöstrogen wirksamer Stoff an Östrogen-Rezeptoren bindet, ohne dadurch jedoch eine östrogene Wirkung auszulösen. Die Auswahl antiöstrogen wirksamer Stoffe ist dem Fachmann durch einfache Routineversuche möglich und kann beispielsweise erfolgen, indem man östrogenenempfindliche Gewebe- und Zellkulturen untersucht. Derartige Versuche sind beispielsweise beschrieben in *Estrogen agonistic/antagonistic effects of nifuroxazide phosphate (TAT-59)*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 45 (2000), S. 133-141 und J. Shibata et al., *Hormonally active agents in food: symposium* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Wiley-VCH GmbH, Weinheim 1998, Kap. 7, S. 4, 91, 93.

Beispiele für antiöstrogen wirksame Stoffe im Sinne der Erfindung sind Tamoxifen, Aminogluthimid, Clomifen, Testosteron, Androsteron, Isoflavone und Isoflavon-Glykoside. Isoflavonen werden in der Literatur östrogene Wirkungen zugeschrieben, weshalb sie auch als Phytoöstrogene bezeichnet werden, jedoch ist von diesen Stoffen auch bekannt, daß sie unter bestimmten Verhältnissen und in bestimmten Konzentrationen auch antiöstrogene Wirkungen ausüben (*Hormonally active agents in food: Symposium/Deutsche Forschungsgemeinschaft*, Verlag Wiley-VCH, Weinheim 1998, S. 25, 93). In den erfundungsgemäßen Zubereitungen werden sie vorzugsweise in einer Konzentration eingesetzt, in welcher sie eine antiöstrogene Wirkung ausüben.

Bevorzugt als antiöstrogen wirksame Stoffe sind Isoflavone, Isoflavon-Glykoside, Tamoxifen und deren Gemische. Unter Isoflavonen sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Stoffe zu verstehen, die Hydrierungs-, Oxidations- oder Substitutionsprodukte des 3-Phenyl-4H-1-benzopyrans darstellen, wobei eine Hydrierung in der 2,3-Stellung des Kohlenstoffgerüsts vorliegen kann, eine Oxidation unter Ausbildung einer Carbonylgruppe in der 4-Stellung vorliegen kann, und unter Substitution der Ersatz eines oder mehrerer Wasserstoffatome durch Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen zu verstehen ist. Zu den erfundungsgemäßen Isoflavonen zählen beispielsweise Daidzein, Genistein, Prunetin, Biochanin, Orobol, Santal, Praelensein, Irigenin, Glycitein, Biochanin A und Formononetin. Als Isoflavone bevorzugt sind Daidzein, Genistein, Glycitein und Formononetin.

In den erfundungsgemäßen Isoflavon-Glykosiden sind die Isoflavone über mindestens eine Hydroxygruppe mit mindestens einem Zucker glykosidisch verknüpft. Als Zucker kommen Mono- oder Oligosaccharide, insbesondere D-Glucose, D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose, L-Arabinose und Rutinose in Betracht. Bevorzugte Beispiele für die erfundungsgemäßen Isoflavon-Glykoside sind Daidzin und Genistin.

Erfindungsgemäß weiterhin bevorzugt ist es, wenn die Isoflavone und/oder deren Glykoside als Bestandteile eines aus einer Pflanze gewonnenen Substanzengemisches, insbesondere eines pflanzlichen Extraktes, in den Zubereitungen enthalten sind. Solche pflanzlichen Substanzengemische können in dem Fachmann geläufiger Weise beispielsweise durch Auspressen oder Extrahieren aus Pflanzen wie Soja, Rotklee oder Kichererbsen gewonnen werden. Besonders bevorzugt werden in den erfundungsgemäßen Zubereitungen Isoflavone oder Isoflavon-Glykoside in Form von aus Soja gewonnenen Extrakten eingesetzt, wie sie beispielsweise unter der Produktbezeichnung Soy Protein Isolate SPI (Protein Technology International, St. Louis) oder Soy Phytochemicals Concentrate SPC (Archer Daniels Midland, Decatur) im Handel erhältlich sind.

Es wurde überraschend festgestellt, daß die erfundungsgemäßen Dreifachkombinationen von Wirkstoffen eine unerwartet hohe Wirkung bei der Behandlung der Cellulite zeigen, wie sie nur durch einen synergistischen Effekt der Komponenten erklärt werden kann.

Die Wirkstoffe werden in den erfundungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration eingesetzt, die maximal gleich der toxikologisch zulässigen Einsatzkonzentration ist.

Gemäß der Erfindung enthalten die kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen

- (a) 0.0001 bis 3 Gew.-% an einem oder mehreren die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Stoffen
- (b) 1 bis 15 Gew.-% an einem oder mehreren Phosphodiesterase-Inhibitoren
- (c) 0.1 bis 20 Gew.-% an einem oder mehreren Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung,

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die kosmetischen Zubereitungen enthalten bevorzugt

- (d) 0.005 bis 0.5 Gew.-% an einem oder mehreren die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Stoffen
- (e) 5 bis 10 Gew.-% an einem oder mehreren Phosphodiesterase-Inhibitoren
- (f) 1 bis 10 Gew.-% an einem oder mehreren Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung,

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Der physiologisch verträgliche Träger der erfundungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen umfaßt ein oder mehrere Adjuvantien, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, wie z. B. Verdickungsmittel, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Tenside, Emulgatoren, Weichmacher, Schaumbrenner, Fette, Öle, Wachse, Silikone, Sequestrierungsmittel, anionische, kationische, nichtionische oder amphoterische Polymere, Alkalinizierungs- oder Acidifizierungsmittel, Alkohole, Polyole, Enthärter, Adsorbentien, Lichtschutzmittel, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Antioxidantien, Duftstoffe, Aromen, Süßungsmittel, Farbstoffe und Pigmente.

DE 100 09 423 A 1

Als kosmetische Zubereitungen im Sinne der Erfindung kommen beispielsweise Öle, Salben, wässrige Gele, alkoholische Gele, O/W-Emulsionen, W/O-Emulsionen und multiple Emulsionen, vorzugsweise mit dem Aussehen einer Creme oder einer Milch, in Betracht.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen eignen sich bevorzugt zur kosmetischen Behandlung der Cellulite und von lokalen Fettübergewichten, aber auch für sogenannte "Slimming-Produkte" oder die Hautstraffheit verbessende Produkte für Beine, Dekollete, Hals oder den Gesichtsbereich.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen werden topisch oder auf enteralem, parenteralem oder rektalem Weg verabreicht. Bei topischer Verabreichung können sie in unterschiedlichen Formen, wie beispielsweise Cremes, Gelen oder Salben vorliegen, insbesondere in wasserfreier Form wie beispielsweise einem Öl oder einem Balsam oder auch in Form einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion, die beispielsweise eine Creme oder eine Milch sein kann, in Form von Suspensionen, Lösungen, Puder oder Pflastern. Wenn die Zubereitungen in wasserfreier Form vorliegen, kann der Träger ein pflanzliches oder tierisches Öl, ein Mineralöl oder auch ein synthetisches Öl oder Mischungen von solchen Ölen sein. Für die Verabreichung auf enteralem Weg können die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Tablettens, Kapseln, Dragees, Sirupen, Suspensionen, Lösungen, Pulvern, Granulaten oder Emulsionen vorliegen. Für die Verabreichung auf parenteralem Weg können die Zubereitungen in Form von Lösungen oder Suspensionen zur Perfusion oder Injektion vorliegen. Für die Verabreichung auf rektalem Weg können die Zubereitungen in Form von Suppositorien vorliegen.

Zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, Sorbitol, mikrokristalliner Cellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder seithaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tablettens, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten. Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung bei pharmazeutischen Anwendungen erforderliche tägliche Dosierung des Wirkstoffgemisches aus den Stoffen mit einer die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Wirkung, den Phosphodiesterase-Inhibitoren und den Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung beträgt zweckmäßigerverweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich vorzugsweise zur therapeutischen Behandlung der Cellulite.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist demnach die Verwendung einer Wirkstoffkombination aus

- (a) mindestens einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert
- (b) mindestens einem Phosphodiesterase-Inhibitor und
- (c) mindestens einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung

zur Herstellung einer Zubereitung zur therapeutischen Behandlung der Cellulite.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Alle Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 09 423 A 1

Beispiele

Beispiel 1

5 Kosmetische Zubereitungen

Anti-Cellulite-Gele

	Rezeptur	Gel-1	Gel-2	Gel-3	Gel-4	Gel-5	Gel-6
10	Carbomer	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
15	Kaliumhydroxide	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
20	1,2-Propylenglycol	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
25	Karion fl. (Sorbitol 70%ig) Sorbit	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
30	Nitrilotriacetate	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
35	D-Panthenol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
40	Coffein	7,00	7,00	5,00	5,00	3,00	0,00
45	Pelargonsäure-vanillylamid	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0
50	Natural Soy Isoflavones	0	1,25	0	0	0	0
55	PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
60	Phenoxyethanol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
65	Parfüm	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
70	Ethanol	5,00	5,00	5,00	0	0	5,00
75	Alk. Extr. Isoflavones (2,6% Natural Soy Isoflavones)	0	0	0	5,00	5,00	0
80	Wasser	ad 100					

40

45

50

55

60

65

DE 100 09 423 A 1

Anti-Cellulite-Cremes

Rezeptur	Creme 1	Creme 2	Creme 3	Creme 4	Creme 5
Glyceryl Stearate SE	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
2-Octyldodecanol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Paraffinöl perlq.	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Stearic acid	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Cetearyl alcohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Dimethicone	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
d,L- α -Tocopherolacetat	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Propylparaben	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Getreidekeimöl (Vit. A/E/F)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Pelargonsäure-vanillylamid	0	0	0,10	0,10	0,05
Glycerin	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Kaliumhydroxide	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Coffein	7,00	0	0	7,00	7,00
Natural Soy Isoflavones	0	2,50	0	2,50	1,25
Carbomer	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
1,2-Propylenglycol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Methylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Parfüm	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Methyldibromo Glutaronitril	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Pfingstrosen-Destillat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Wasser	ad 100				

40

45

50

55

60

65

DE 100 09 423 A 1

Anti-Cellulite-Lotionen

Rezeptur	Lotion 1	Lotion 2	Lotion 3
Paraffinöl perliq.	10,00	10,00	10,00
Triceteareth-4-phosphate	2,50	2,50	2,50
Glyceryl Stearate	2,50	2,50	2,50
Ceteareth-12	1,00	1,00	1,00
Cetearyl Alcohol	0,50	0,50	0,50
Dimethicone	0,50	0,50	0,50
Propylparaben	0,10	0,10	0,10
Pelargonsäure-vanillylamid	0	0	0,10
Glycerin	3,00	3,00	3,00
Triethanolamin	0,23	0,23	0,23
Coffein	7,00	0	0
Natural Soy Isoflavones	0	2,50	0
Carbomer	0,26	0,26	0,26
1,2-Propylenglycol	1,80	1,80	1,80
Methylparaben	0,20	0,20	0,20
Parfum	0,20	0,20	0,20
D-Panthenol	0,50	0,50	0,50
Methyldibromo Glutaronitril	0,20	0,20	0,20
Methylhydroxypropyl-cellulose	0,30	0,30	0,30
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100

Beispiel 2

Testergebnisse

45 In einem vierwöchigen Gebrauchstest wurde das Anti-Cellulite-Gel nach Beispiel 1 mit der Rezeptur Gel-5 auf seine Wirksamkeit in Bezug auf das Cellulite-Phänomen und seine kosmetische Akzeptanz bei 25 Frauen getestet (Halbseitentest gegen Placebo). Die Testteilnehmerinnen wurden direkt nach dem Gebrauchstest zur Wirksamkeit des Produktes und der kosmetischen Akzeptanz in standardisierter Weise befragt.
Über 80% der Probandinnen spürten ein prickelndes und erwärmendes Hautgefühl. Schon nach vierwöchiger Anwendung konnten 28% der Frauen eine Verbesserung der Cellulite-Symptomatik feststellen und 40% der Frauen verzeichneten eine Verbesserung der Hautfestigkeit. 84% waren mit der Hautverträglichkeit des Produktes zufrieden und 72% konnten sich vorstellen, das Produkt weiter zu verwenden.

Patentansprüche

55 1. Kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung umfassend
(a) einen Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert
(b) einen Phosphodiesterase-Inhibitor
(c) einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung
60 in einem physiologisch verträglichen Träger.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um C-Nervenfasern der Haut handelt.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Stimulation und/oder Depolarisation der C-Nervenfasern der Haut durch eine Stimulation der Capsaicin-Rezeptoren der Nervenfasern erfolgt.
65 4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der C-Nervenfasern stimulierende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Capsaicin, N-Vanillylnonanamid, einem Glykosid dieser Stoffe, und deren Gemischen.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Phosphodiesterase-Inhibitor ausgewählt ist aus Xanthin oder einem Methylxanthin.

DE 100 09 423 A 1

6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Tamoxifen, Aminoglutethimid, Clomifen, Testosteron, Androsteron, Isoflavonen, Isoflavon-Glykosiden und deren Gemischen. 5

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von einem Isoflavon, einem Isoflavon-Glykosid und deren Gemischen. 5

8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Isoflavon oder Isoflavon-Glykosid als Bestandteil eines aus einer Pflanze gewonnenen Substanzenmixtures, insbesondere eines pflanzlichen Extraktes, enthalten ist. 10

9. Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Substanzenmischung um ein Soja-Extrakt handelt. 10

10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 0,0001 bis 3 Gew.-% der Komponente (a) 15

1 bis 15 Gew.-% der Komponente (b)

0,1 bis 20 Gew.-% der Komponente (c),

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält. 15

11. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 0,005 bis 0,5 Gew.-% der Komponente (a) 20

5 bis 10 Gew.-% der Komponente (b)

1 bis 10 Gew.-% der Komponente (c),

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält. 20

12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der physiologisch verträgliche Träger ein oder mehrere übliche kosmetische und/oder pharmazeutische Adjuvantien umfaßt, welche ausgewählt sind aus Emulgatoren, Antioxidantien, Dufstoffen, Farbstoffen, Verdickungsmitteln, anfeuchtenden und/oder feuchthaltenden Substanzen, Tensiden, Fetten, Ölen, Wachsen, Silikonen, Polymeren, Aromen, Süßungsmitteln und Adsorbentien enthält. 25

13. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur kosmetischen Behandlung von Cellulite oder von lokalen Fettübergewichten oder zur kosmetischen Straffung der Haut. 25

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die kosmetische Zubereitung in Form eines Öls, einer Salbe, eines Gels oder in Form einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion mit dem Ausschluß einer Creme oder einer Milch vorliegt. 30

15. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus 35

(a) einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert

(b) einem Phosphodiesterase-Inhibitor

(c) einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung

zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur therapeutischen Behandlung der Cellulite. 35

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine pharmazeutische Zubereitung in Form einer Emulsion, eines Gels, einer Suspension, einer Lösung, eines Granulates, eines Puders oder eines Sirups ist oder in Form von Kapseln, Dragees, Suppositorien, Tabletten oder Pflastern vorliegt. 40

45

50

55

60

65

- Leerseite -